

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

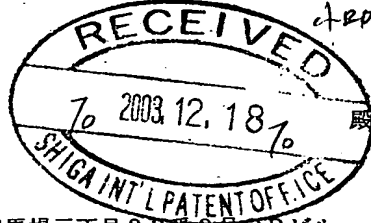
出願人代理人

志賀正武

あて名

〒 169-8925

東京都新宿区高田馬場三丁目23番5号ORビル



PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

（法施行規則第57条）

〔PCT規則71.1〕

発送日

（日.月.年）

16.12.03

出願人又は代理人  
の書類記号

PC-8810

重要な通知

国際出願番号

PCT/JP03/00668

国際出願日

（日.月.年） 24.01.03

優先日

（日.月.年） 25.01.02

出願人（氏名又は名称）

オリンパス株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。

3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4 B

8 4 1 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

## 注 意

1. 文献の写しの請求について  
国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することもできますが、独立行政法人工業所有権総合情報館（特許庁庁舎2階）で公報類の閲覧・複写および公報以外の文献複写等の取り扱いをしています。

### 〔担当及び照会先〕

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目4番3号（特許庁庁舎2階）

独立行政法人工業所有権総合情報館

【公報類】 閲覧部 TEL 03-3581-1101 内線3811~2

【公報以外】 資料部 TEL 03-3581-1101 内線3831~3

また、（財）日本特許情報機構でも取り扱いをしています。

これらの引用文献の複写を請求する場合は下記の点に注意してください。

### 〔申込方法〕

- （1）特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

- （2）公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

### 〔申込み及び照会先〕

〒135-0016 東京都江東区東陽4-1-7 佐藤ビル

財団法人 日本特許情報機構 情報処理部業務課

TEL 03-3508-2313

注) 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 19 DEC 2003

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 PC-8810	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/00668	国際出願日 (日.月.年) 24.01.03	優先日 (日.月.年) 25.01.02
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>1</sup> C12N15/09, C12Q1/68, G01N33/50, G01N33/53, G01N33/566, G01N33/58		
出願人(氏名又は名称) オリンパス株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。  
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 3 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 15.08.03	国際予備審査報告を作成した日 03.12.03	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 田村明照 (印)	4B 8412
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-28 ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 2-26 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 1 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 図面 第 1-16 ~~ページ~~/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 明細書の配列表の部分 第 1-17 ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-26 有  
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 有  
請求の範囲 1-26 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-26 有  
請求の範囲 無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: WO 99/28500 A1 (The Secretary of State for Defence in UK)  
1999.06.10 & EP 1049802 A1 & US 2002/0119450 A1 & JP 2003-500001 A  
文献2: JP 10-127300 A (Hamamatsu Photonics KK) 1998.05.19  
文献3: EP 535376 A1 (Immunobion KK) 1993.04.07  
& AU 9221214 A & JP 5-60761 A  
文献4: WO 01/11351 A1 (Miyahara, T. et al.) 2001.02.15  
& EP 1120646 A1 & JP 2001-50931 A  
文献5: EP 1132484 A2 (富士写真フイルム株式会社) 2001.09.12  
US 2001/0021504 A1 & JP 2001-321198 A

## 請求の範囲1-16, 20-26

請求の範囲1-16, 20-26に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献1-5により進歩性を有しない。

文献1には、標的配列の対立遺伝子又は多型性を検出するために、温度等のハイブリダイズ条件を変化させてハイブリッド形成を定量的にモニターすることが記載されている。

文献2には、ターゲット核酸中の点変異を検出するために、ハイブリダイズ反応温度を所定範囲内(例えば、15~19ヌクレオチドのプロープを用いる場合は、50~60℃)で変化させて発光度の比を測定することが記載されている。

これらの文献には、プロープを担体に固定することが明示的に記載されていないが、引用文献3-5にも記載されているように、ハイブリッド形成されたプロープを担体に固定することにより検出効率を高める程度のことは当業者に自明である。

## 請求の範囲17-21

請求の範囲17-21に記載された発明は、国際調査報告書に引用された文献1-5により進歩性を有しない。

文献3には、c-Ki-ras遺伝子の点突然変異を検出するためのプロープが記載されている。したがって、c-Ki-ras遺伝子に係るプロープを用いる程度のことは当業者に自明である。

## 請求の範囲

1. 標的核酸と、当該標的核酸配列の少なくとも一部に対して相補的な配列を有し、担体に固相化されたプローブとを接触させ、当該標的核酸と当該プローブとの間にハイブリッドを形成させ、当該ハイブリッドの量に依存した量で発せられるシグナルを測定することにより、当該標的核酸の情報を検出する方法において、

当該シグナルのデータ取得をカイネティックに行うことを含む、核酸情報の検出方法。

2. 前記のシグナルのデータ取得が、反応の測定条件または検出条件を変更しながら行われる、請求項1に記載の方法。

3. 前記のシグナルのデータ取得が、反応温度、又は反応溶液の組成、容量、若しくは種類のうちの少なくとも1つを変更しながら行われる、請求項2に記載の方法。

4. 前記の変更が、反応温度についての変更である、請求項3に記載の方法。

5. 標的核酸の配列の少なくとも一部に対して完全に相補的な完全マッチプローブ、及び当該完全マッチプローブの少なくとも一部が変異した1以上の種類の不完全マッチプローブを、当該標的核酸と接触させ、当該標的核酸と当該完全マッチプローブ又は当該不完全マッチプローブとの間にハイブリッドを形成させ、当該ハイブリッドの結合強度の違いに基づいて当該標的核酸の核酸情報を検出する方法において、

当該ハイブリッドが発するシグナルを測定または検出する条件を連続的または段階的に変更しながら、当該シグナルのデータ取得をカイネティックに行うことを含む、核酸の核酸情報を検出する方法。

6. 前記のシグナルのデータ取得が、反応温度、又は反応溶液の組成、容量、若しくは種類のうちの少なくとも1つを変更しながら行われる、請求項5に記載の方法。

7. 前記の変更が、反応温度についての変更である、請求項6に記載の方法。

8. 前記の反応温度についての変更が、検出するハイブリッドのT<sub>m</sub>値未満の温度から、T<sub>m</sub>値を越える温度間の温度上昇である、請求項7に記載の方法。

9. 前記の反応温度についての変更が、検出するハイブリッドのT<sub>m</sub>値未満の温度から、T<sub>m</sub>値を越える温度間の温度上昇及び温度下降からなる1回または複数回の温度サイクルである、請求項7に記載の方法。

10. 前記の温度上昇の間にシグナル強度の極大値を測定することを含む、請求項8又は9に記載の方法。

11. 前記の温度上昇の間にシグナル強度の変化量を測定することを含む、請求項8又は9に記載の方法。

12. 前記のハイブリッドが発するシグナルを測定する温度を連続的又は段階的に上昇させ、当該ハイブリッドから発せられるシグナル強度の変化量を測定し、その変化量が負に転じた時にその温度を維持することを含む、請求項5乃至11の何れか一項に記載の方法。

13. 同一の反応条件を適用することが可能な同一の系内において、複数種類のプローブを使用し、複数種類の核酸についての情報を同時に検出することの特徴とする請求項1乃至12の何れか一項に記載の方法。

14. 前記プローブが複数種類の配列を有する複数種類のプローブであって、当該プローブ同士が、互いに重なり合う配列を有することの特徴とする、請求項1乃至13のいずれか一項に記載の方法。

15. 前記の複数種類の配列を有するプローブが、標的核酸の配列の少なくとも一部に対して完全に相補的な完全マッチプローブ、及び当該完全マッチプローブの少なくとも一部が変異した1種類以上の不完全マッチプローブと、当該完全マッチプローブ及び当該不完全マッチプローブの両端あるいは片端において塩基配列を伸縮するか、または短縮したオーバーラッピングプローブとからなることを特長とする、請求項1乃至14のいずれか一項に記載の方法。

16. オーバーラッピングプローブのうち、より低い  $T_m$  値を有するプローブ群で解析した結果と、より高い  $T_m$  値を有するプローブ群で解析した結果を比較することによって判定することを含む請求項1乃至15のいずれか一項目に記載の方法。

17. 前記の配列のプローブが K-ras codon12 を解析することを目的とした 20mer の塩基配列を持つことを特徴とする配列番号 56 番から 69 番までのプローブを有することを特徴とする請求項1乃至16のいずれか一項目に記載の方法。

18. 前記の配列のプローブが K-ras codon12 を解析することを目的とした 17mer の塩基配列を持つことを特徴とする配列番号 70 番から 83 番までのプローブを有することを特徴とする請求項1乃至17のいずれか一項目に記載の方法。

19. 前記の配列のプローブが K-ras codon12 を解析することを目的とした 17mer の塩基配列を持つことを特徴とする配列番号 56 番から 83 番までのプローブと K-ras codon12 を解析することを目的とした 20mer の塩基配列を持つことを特徴とする配列番号 70 番から 83 番までのプローブを有することを特徴とする請求項1乃至18のいずれか一項目に記載の方法。

20. 前記のハイブリッド形成が、標的核酸を含む液体試料を、多孔質体に

固定されたプローブに接触させることにより行われる、請求項 1 乃至 19 の何れか一項に記載の方法。

21. 前記の液体試料を、前記の多孔質体内を 1 回又は複数回往復させる工程を行うことを含む、請求項 20 に記載の方法。

22. 前記のシグナルの検出を、蛍光標識の検出に基づいて行う、請求項 1 乃至 21 の何れか一項に記載の方法。

23. 標的核酸が、癌遺伝子、細胞内薬剤耐性遺伝子、細胞周期制御遺伝子、若しくはアポトーシス関連遺伝子の何れか、又はこれらの組合せである、請求項 1 乃至 22 の何れか一項に記載の方法。

24. 標的核酸を含む試料を入れるための試料貯蔵容器、核酸を固定できる多孔質構造体を含み且つ当該容器と接続された核酸反応担体、当該試料が当該容器と当該核酸反応担体との間で、制御されながら漏れなく流動するための駆動手段、当該反応担体上での反応温度を制御するための温度制御手段、及び当該多孔質構造体において形成される標的核酸とプローブとの間のハイブリッドから発せられるシグナルを検出するための手段を含む核酸情報解析装置。

25. 前記の核酸反応担体へと接続され且つ標的核酸を含む試料とは異なる種類の溶液を貯蔵するための 1 以上の溶液貯蔵容器、及び適宜当該溶液貯蔵容器に含まれる各種の溶液を混合して前記核酸反応担体へと送る手段を更に含む、請求項 24 に記載の核酸情報解析装置。

26. 標的核酸が、癌遺伝子、細胞内薬剤耐性遺伝子、細胞周期制御遺伝子、若しくはアポトーシス関連遺伝子の何れか、又はこれらの組合せである、請求項 24 又は 25 に記載の核酸情報解析装置。





Translation

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC-8810	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/00668	International filing date (day/month/year) 24 January 2003 (24.01.03)	Priority date (day/month/year) 25 January 2002 (25.01.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/09, C12Q 1/68, G01N 33/50, 33/53, 33/566, 33/58		
Applicant OLYMPUS CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 August 2003 (15.08.03)	Date of completion of this report 03 December 2003 (03.12.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00668

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-28, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 2-26, as originally filed  
 pages 1, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages 1-16, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
 pages 1-17, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/00668

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: WO 99/28500 A1 (The Secretary of State for Defence in UK), 10 June 1999  
& EP 1049802 A1 & US 2002/0119450 A1  
& JP 2003-500001 A

Document 2: JP 10-127300 A (Hamamatsu Photonics KK), 19 May 1998

Document 3: EP 535376 A1 (Immunobion KK), 7 April 1993  
& AU 9221214 A & JP 5-60761 A

Document 4: WO 01/11351 A1 (MIYAHARA, T. et al.), 15 February 2001  
& EP 1120646 A1 & JP 2001-50931 A

Document 5: EP 1132484 A2 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 12 September 2001  
& US 2001/0021504 A1 & JP 2001-321198 A

#### Claims 1-16 and 20-26

The inventions set forth in claims 1-16 and 20-26 do not involve an inventive step with respect to documents 1-5 cited in the international search report.

Document 1 discloses the quantitative monitoring of hybrid formation by changing hybridizing conditions such as temperature, in order to detect allelic variations or polymorphisms to the target sequence.

Document 2 discloses the measuring of luminescence

degree ratios while changing the hybridization reaction temperature within the specified range (for example, 50 to 60°C when using a probe comprising 15 to 19 nucleotides) in order to detect point mutations in a target nucleic acid.

These documents do not clearly indicate that the probe is affixed to a carrier. However, as indicated in cited documents 3-5, it is obvious to a person skilled in the art that the detection efficiency is improved by affixing a hybridized probe to a carrier.

#### Claims 17-21

The invention set forth in claims 17-21 does not involve an inventive step with respect to documents 1-5 cited in the international search report.

Document 3 discloses a probe for detecting point mutations in the c-Ki-ras gene. Therefore, it is obvious to a person skilled in the art to use a probe related to the c-Ki-ras gene.